proLékaře.cz | 17.7.2025

Dutch Lipid Clinic Network Score – efektívny nástroj pre diagnostiku familiárnej hypercholesterolémie

Dutch Lipid Clinic Network Score – an effective tool for the diagnosis of familial hypercholesterolemia

Katarína Rašlová[1,2], Miloslava Hučková[4], Soňa Wimmerová[3], Ján Chandoga[5], Miriama Juhosová[5]

[1]Metabolické centrum, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
[2]Koordinačné centrum pre FHLP, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
[3]Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
[4]Slovenská akadémia vied, Bratislava
[5]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.** | raslova.katarina@gmail.com. | www.szu.sk

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 8. 1. 2025
Prijaté po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 23. 1. 2025

Abstrakt
Familiárna hypercholesterolémia (FH) je monogénové autosómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované vysokou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a vysokým rizikom aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Na stanovenie klinickej diagnózy FH sa najčastejšie používa Dutch Lipid Clinic Network Score (DLNC), ktoré je na Slovensku predpokladom pre DNA-analýzu FH. Cieľom našej štúdie bolo ukázať ako koreluje klinická diagnóza FH na základe DLNC s DNA-analýzou génov pre LDL-receptory, *APOB* a *PCSK9*. Zamerali sme sa na nepríbuzných jedincov (probandov). Kompletné údaje DNA-analýzy, klinického a biochemického vyšetrenia boli u 182 probandov. Porovnávali sa pacienti s primárnou hypercholesterolémiou, ktorí mali na základe skóre DLNC istú FH (defFH) alebo pravdepodobnú (probable)/možnú (possible) FH (pFH). LDL-receptory a gény *APOB* a *PCSK9* sa analyzovali metódou next generation sequencing. 102 probandov bolo zaradených do skupiny defFH a 89 do skupiny pFH. Pacienti s defFH boli mladší, mali štatisticky významne vyšší výskyt xantomatózy, vyššiu hladinu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu ako pacienti v skupine pFH ($p < 0{,}001$,resp). Nezistili sme rozdiel vo výskyte ASKVO v osobnej ani rodinnej anamnéze. 72,5 % pacientov s klinickou diagnózou defFH malo potvrdenú mutáciu v génoch pre LDL-receptory alebo *APOB*, kým v skupine pFH to bolo 25,8 % ($p < 0{,}001$). Tento štatisticky významný rozdiel bol spojený s významne vyššou prevalenciou mutácií v géne pre LDL-receptor (60,8 % vs 14,6 %; $p < 0{,}001$). Prevalencia mutácií v géne *APOB* sa medzi oboma skupinami nelíšila (11,8 % vs 10,1 %, ns). Ani u jedného pacienta sa nezistil patologický variant v géne *PCSK9*. Ukázali sme, že v projekte MED-PED predstavuje DLNC efektívne kritérium pre diagnózu FH. Dá sa predpokladať, že v kombinácii s univerzálnym skríningom FH u detí by sa mohol významne zlepšiť záchyt monogénovej FH, a tým aj efektívna primárna prevencia včasných kardiovaskulárnych príhod.

Kľúčové slová: Dutch Lipid Clinic Network Score (DLNC) – familiárna hypercholesterolémia (FH) – hrúbka Achillovej šľachy – istá FH – pravdepodobná/možná FH

Abstract
Familial hypercholesterolemia (FH) is a monogenic autosomal dominant disease, which is characterized by a high level of total and LDL-cholesterol and a high risk of atherosclerosis-related cardiovascular diseases (ASCVD). To determine the clinical diagnosis of FH, the Dutch Lipid Clinic Network Score (DLNC) is most often used, which is a prerequisite for DNA analysis of FH in Slovakia. The aim of our study was to show how the clinical diagnosis of FH based on DLNC correlates with DNA analysis of genes for LDL-receptors, APOB and PCSK9. We focused on unrelated individuals – probands. Complete data of DNA analysis, clinical and biochemical examination were available for 182 probands. Patients with primary

proLékaře.cz | 17.7.2025

hypercholesterolemia who had definite FH (defFH) or probable/possible FH (pFH) based on the DLNC score were compared. LDL-receptors, ApoB and PCSK9 genes were analyzed by the next generation sequencing. 102 probands were assigned to the defFH group and 89 to the pFH group. Patients with defFH were younger, had a statistically significantly higher incidence of xanthomatosis, higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol than patients in the pFH group ($p < 0.001$, resp.). We did not find a difference in the incidence of ASCVD in personal or family history. 72.5 % of patients with a clinical diagnosis of defFH had a confirmed mutation in the genes for LDL-receptors or APOB, while in the pFH group it was 25.8 % ($p < 0.001$). This statistically significant difference was associated with a significantly higher prevalence of mutations in the LDL-receptor gene (60.8 % vs 14.6 %; $p < 0.001$). The prevalence of mutations in the APOB gene did not differ between the two groups (11.8 % vs 10.1 %, ns). Not a single patient was found to have a pathological variant in the PCSK9 gene. We have shown that in the MED-PED project, DLNC is an effective criterion for the diagnosis of FH. It can be assumed that, in combination with universal FH screening in children, the detection of monogenic FH could be significantly improved and thus the effective primary prevention of early cardiovascular events.

Key words: Achilles tendon xanthomatosis – definite FH – Dutch Lipid Clinic Network Score –familial hypercholesterolemia (FH) – possible/probable FH

Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je monogénové autosómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované vysokou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a vysokým kardiovaskulárnym rizikom (KV) na podklade včasnej aterosklerózy [1]. Menšia časť pacientov má pre FH špecifickú šľachovú xantomatózu alebo arcus lipoides corneae, ktorých prítomnosť trojnásobne zvyšuje KV-riziko [2]. Mutácie v génoch pre LDL-receptor (LDL-r), *APOB* a proprotein konvertázu subtilizín/kexin typu 9 *(PCSK9)* sú najčastejšou príčinou dominantne dedičnej FH [3]. Cieľom medzinárodného projektu MED-PED (Make Early Diagnosis – Prevent Early Death), ktorý inicioval prof. Roger Williams, je včasná diagnóza a včasná liečba FH. Preto sú rodinná anamnéza a kaskádový skríning v rodine základnou stratégiou [4,5].

Diagnostika a liečba pacientov s FH má na Slovensku a v Českej republike dlhú tradíciu.

V Československu ju inicioval začiatkom 70. rokoch minulého storočia prof. J. Šobra a na Slovensku ju presadzoval doc. P. Kolesár. Keď začínal medzinárodný MED-PED program, v Československu už bol kaskádový skríning v rodinách s FH veľa rokov v praxi. Na stanovenie klinickej diagnózy FH sa najčastejšie používa Dutch Lipid Clinic Network Score (DLNC) [6], ktorý bol vypracovaný v Holandsku z údajov veľkej databázy rodín s FH (tab. 1). Na Slovensku platí od r. 2019 dohovor so zdravotnými poisťovňami, že hradia analýzu DNA po splnení klinických kritérií na základe DLNC.

Pokrok a dostupnosť DNA-diagnostiky priniesol so sebou aj časté diskusie ohľadom výpovednosti a významu používania DLNC [7]. Z týchto dôvodov sme sa rozhodli pozrieť na situáciu v MED-PED centre, ktoré má veľký súbor pacientov a rodín s FH. Našim cieľom bolo zistiť, ako koreluje presnosť klinickej diagnózy FH na základe DLNC s výsledkami získanými z DNA-analýzy génov pre LDL-r, ApoB a PCSK9.

Metódy

Súbor pacientov s klinickou diagnózou FH tvorilo 1 624 osôb, z toho bolo 720 probandov a 944 rodinných príslušníkov. Išlo o pacientov z Metabolického centra v Bratislave, ktorí boli registrovaní v slovenskom projekte MED-PED. Zamerali sme sa na nepríbuzných jedincov – probandov.

Do roku 2011 sa robila DNA-analýza iba v géne *APOB* v exóne 26 R3500Q. V tomto období bolo zaregistrovaných 538 pro-

Tab. 1 | Dutch Lipid Clinic Network Score

kritériá	skóre
príbuzný 1. st. s ICHS/CMP, ICHDK (m ≤ 55, ž ≤ 60) alebo príbuzný 1. st. s LDL-C ≥ 95 % pre vek a pohlavie	1
príbuzný 1. st. so šľachovou xantomatózou a/alebo arcus cornealis alebo dieťa ≤ 18 rokov s LDL-C ≥ 95 %	2
osobná anamnéza	
pacient s ICHS (m ≤ 55, ž ≤ 60 rokov)	2
pacient s CMP, ICHDK (m ≤ 55, ž ≤ 60 rokov)	1
xantomatóza	
šľachová	6
arcus cornealis vo veku ≤ 45 rokov	4
LDL-C (mmol/l)	
LDL-C ≥ 8,5	8
LDL-C 6,5–8,4	5
LDL-C 5,0–6,4	3
LDL-C 4,0–4,9	1
DNA-analýza – funkčná mutácia v géne LDL-r, ApoB alebo PCSK9	8
istá (definite) FH	> 8
pravdepodobná (probable) FH	6–8
možná (possible) FH	3–5
nepravdepodobná FH	< 3

CMP – cievna mozgová príhoda DLCN – Dutch Lipid Clinic Network Score/ Holandské lipidové skóre (kritériá pre stanovenie diagnózy familiárnej hypercholesterolémie u dospelých) **FH** – familiárna hypercholesterolémia **ICHDK** – ischemická choroba dolných končatín **ICHS** – ischemická choroba srdca **LDL-C** – LDL-cholesterol **LDL-r** – LDL-receptor

proLékaře.cz | 17.7.2025

bandov. Od roku 2011 sa analyzujú mutácie v génoch pre *APOB* v exóne 26, *LDL-receptor* a *PCSK9*. Kompletné údaje o výsledkoch tejto DNA-analýzy boli u 182 probandov.

Všetci títo probandi absolvovali biochemické a klinické vyšetrenie, ktoré pozostávalo z podrobnej osobnej a rodinnej anamnézy, EKG a fyzikálneho vyšetrenia zameraného na výskyt xantomatózy (šlachové xantómy) a arcus lipoides corneae. U veľkej časti pacientov sa merala hrúbka Achillovej šľachy klinicky aj USG-metódou.

Porovnávali sme pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, ktorí mali na základe DLNC istú FH (defFH) alebo pravdepodobnú (probable)/možnú (possible) FH (pFH) (tab. 1).

Gény *LDL-r*, *APOB* a *PCSK9* sa analyzovali pomocou sekvenovania novej generácie (next generation sequencing). Vzorky DNA negatívne na mutácie spôsobujúce FH boli ďalej analyzované pomocou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Biochemické vyšetrenie lipidového profilu (cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceridy) sa robilo na automatickom biochemickom analyzátore oddelenia klinickej biochémie NsP ak. L. Dérera v Bratislave. Štatistická analýza sa robila v programe SPSS neparametrickým Mannovom-Whitneyovom testom a chí-kvadrát testom.

Výsledky

Na základe skóre DLNC bolo 102 probandov zaradených do skupiny defFH a 89 do skupiny pFH. Pacienti s defFH boli významne mladší, mali významne vyšší výskyt xantomatózy (46,1 % vs 13,5 %; p < 0,001; tab. 2), mali signifikantne vyššiu hladinu celkového cholesterolu a LDL-C ako tí, ktorí boli v skupine s pFH (tab. 3).

V oboch skupinách predstavovali muži o málo viac ako 1 tretinu z celého súboru probandov a asi 2 tretiny tvorili ženy. Nezistili sme rozdiel vo výskyte ASKVO v osobnej ani rodinnej anamnéze (tab. 2).

DNA analýza (tab. 4) potvrdila nález patologických variantov (mutácií) u 72,5 % pacientov s klinickou diagnózou defFH, čo bolo takmer 3-krát viac ako u pacientov zaradených do skupiny pFH (25,8 %), p < 0,001. Tento štatisticky významný rozdiel bol podmienený významne vyššou prevalenciou mutácií v géne pre LDL-receptor (60,8 % vs 14,6 %, P < 0,001). Je zaujímavé, že prevalencia mutácie v géne *APOB* sa medzi oboma skupinami nelíšila (11,8 % vs 10,1 %, ns). Ani u jedného pacienta sa nezistil patologický variant v géne *PCSK9*.

Diskusia

Na základe DLNC skóre sa naši pacienti s defFH a pFH nelíšili v osobnej ani rodinnej anamnéze včasných ASKVO. Dôvodom môže byť jednak veľkosť súboru, ale aj tá skutočnosť, že v období, keď sa pacienti zaraďovali do registra MED-PED, takmer všetci už mali hypolipidemickú liečbu, ktorá významne znižuje riziko ASKVO v primárnej aj sekundárnej prevencii [8]. Prekvapilo nás, keď sme zistili, že v slovenskom registri MED-PED centra je evidovaná približne iba jedna tretina mužov. Vieme, že FH nie je ochorenie viazané na pohlavie. Čo je teda príčinou? K odpovedi by mohlo pomôcť, keby sme vedeli, aký je podiel mužov, ktorí absolvujú preventívne vyšetrenie u všeobecného lekára a koľkí muži prídu na vyšetrenie do MED-PED centra, keď im to ich lekár odporučí. Máme aj vlastnú skúsenosť z klinickej praxe o neochote mužov osloviť svojich príbuzných, aby prišli na vyšetrenie v rámci kaskádového skríningu. Ženy sú oveľa ústretovejšie.

DLNC potvrdilo rozdiely v závažnosti hypercholesterolémie medzi defFH a pFH. Tieto informácie vieme získať vtedy, keď pátrame po údaji o bazálnej hladine cholesterolu v dokumentácii pacienta, ktorú vedie jeho všeobecný lekár, lebo veľa pacientov prichádza do MED-PED centra už na liečbe. Ide o veľmi dôležitý údaj pre DLNC skóre. Odhaliť závažnú hypercholesterolémiu u prvostupňových príbuzných umožňuje kaskádový skríning v rodine, ktorý súčasne predstavuje prevenciu ASKVO ako základný princíp projektu MED-PED. Xantómy na Achillových šľachách sú patognomickým znakom pre FH, ale pomocou palpácie sa stále zriedkavejšie diagnostikujú. Z toho dôvodu bola zavedená diagnostika pomocou ultrasonografie (USG) [9]. Medzi našimi pacientami s defFH sme zaznamenali výskyt šľachových xantómov a/alebo arcus lipoides corneae až v 46,1 % a u týchto osôb sa potvrdila mutácia v géne pre FH v 93,6 %. USG-meranie

Tab. 2 | Charakteristika pacientov na základe DLNC

n (%)	defFH n = 102	pFH n = 89	p
vek (roky)	34,9 ± 14,1	40,6 ± 13,2	< 0,001
muži	39 (38,2 %)	29 (32,6 %)	ns
ASKVO pozit.	25 (24,3 %)	13 (14,6 %)	ns
xantomatóza	47 (46,1 %)	12 (13,5 %)	< 0,001
ASKVO + HLP v rodine	79 (77,5 %)	63 (70,8 %)	ns

ASKVO – aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie **defFH** – definite FH **DLNC** – Dutch Lipid Clinic Network Score **HLP** – hyperlipoproteinémia **pFH** – possible/probable Familial Hypercholesterolemia

Tab. 3 | Celkový cholesterol a LDL-cholesterol

	defFH n = 102	pFH n = 89	p
T-C (mmol/l)	9,56 ± 1,91	8,34 ± 1,07	< 0,001
LDL-C (mmol/l)	7,16 ±1,61	6,06 ± 0,95	< 0,001

LDL-C – LDL-cholesterol **T-C** – celkový cholesterol/Total Choesterol

Tab. 4 | Prevalencia patologických variantov (mutácií)

gény n (%)	defFH n = 102	pFH n = 89	p
LDL-r + *APOB*	74 (72,5%)	23 (25,8%)	< 0,001
LDL-r	62 (60,8%)	13 (14,6%)	< 0,001
APOB	12 (11,8%)	9 (10,1%)	ns

proLékaře.cz | 17.7.2025

hrúbky Achillovej šľachy je nenáročné a potvrdili sme, že vie pomôcť pri rozhodovaní o potrebe robiť analýzu DNA.

Diagnóza mutácie v niektorom z 3 génov spojených s istou FH motivuje pacienta aj jeho rodinných príslušníkov k lepšej adherencii k liečbe aj k akceptácii kaskádového skríningu. Kritériá DLNC potvrdili u našich pacientov s defFH 4-krát častejšie mutáciu v géne pre LDL-receptor ako u pacientov s možnou alebo pravdepodobnou FH. Je zaujímavé, že prevalencia mutácie v géne ApoB sa nelíšila medzi 2 skupinami defFH a pFH. Rovnako vysoký výskyt mutácie v géne *APOB* sme zistili aj pri analýze registra slovenských centier MED-PED [10] a vysoká prevalencia bola aj v slovenskej všeobecnej populácii [11].

Analýza DLNC a DNA metódou NGS boli tiež kritériami pre diagnózu FH u rodičov 11-ročných detí, ktoré mali v povinnom univerzálnom skríningu zvýšenú hladinu celkového cholesterolu (> 4,84 mmol/l). Rodičia s geneticky potvrdenou FH mali priemernú hladinu LDL-C 4,94 ± 0,61 mmol/l (min 4,0 – max 5,5 mmol/l) a bez genetickej analýzy na základe DLNC boli hodnotení iba ako pFH. Hladina cholesterolu ich detí bola v rozmedzí 5,3–6,8 mmol/l [12].

Ukázali sme, že v projekte MED-PED predstavuje DLNC efektívne kritérium pre genetické potvrdenie FH. Dá sa predpokladať, že v kombinácii s univerzálnym skríningom FH u detí by sa mohol významne zlepšiť záchyt monogénovej FH, a tým aj efektívna primárna prevencia včasných kardiovaskulárnych príhod.

Literatúra

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill: New York 1995: 1981–2030. ISBN 0–07–909826–6.

2. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M et al. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport pathway and the low density lipoprotein oxidation pathway. Eur Heart J 2010; 31(8): 1007–1012. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp538>.

3. Sharifi M, Futema M, Nair D et al. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. Curr Cardiol Rep 2017; 19(5): 44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886–017–0848–8>.

4. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. World Health Organization. Dostupné z WWW: <https://iris.who.int/handle/10665/66346>.

5. Williams RR, Schumaker C, Barlow G et al. Documented need for more effective diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia according to data from 502 heterozygotes in Utah. Am J Cardiol 1993; 72(10): 18D–24D. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/0002–9149(93)90006-x>.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Erratum in Corrigendum to: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(44): 4255. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>.

7. Haralambos K, Ashfield-Watt P, McDowell IF. Diagnostic scoring for familial hypercholesterolaemia in practice. Curr Opin Lipidol 2016; 27(4): 367–374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000325>.

8. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337:a2423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2423>.

9. Junyent M, Gilabert R, Zambón D et al. The Use of Achilles Tendon Sonography to Distinguish Familial Hypercholesterolemia from Other Genetic Dyslipidemias. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(10); 2203–2208. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000183888.48105.d1>.

10. Gabčová D, Vohnout B, Staníková D et al. The molecular genetic background of familial hypercholesterolemia: data from the Slovak nation-wide survey. Physiol Res 2017; 66(1): 75–84. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933348>.

11. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová L et al. Familial defective _apolipoprotein B-100 in Slovakia: Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? Atherosclerosis 2007; 194(2): e95-e107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.015>.

12. Rašlová K, Freiberger T, Vohnout B et al. Detecting familial hypercholesterolemia: An observational study leveraging mandatory universal pediatric total cholesterol screening in Slovakia. J Clin Lipidol 2024; 18(4): e537–e547. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.009>.